

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580029320.9

[51] Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 8 月 22 日

[11] 公开号 CN 101022787A

[22] 申请日 2005.6.29

[21] 申请号 200580029320.9

[30] 优先权

[32] 2004.7.1 [33] DE [31] 102004032103.5

[32] 2004.7.14 [33] US [31] 10/890,707

[86] 国际申请 PCT/EP2005/006990 2005.6.29

[87] 国际公布 WO2006/002886 德 2006.1.12

[85] 进入国家阶段日期 2007.2.28

[71] 申请人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

[72] 发明人 J·巴索罗莫斯 H·库格尔曼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳 李连涛

权利要求书 5 页 说明书 23 页 附图 1 页  
按照条约第 19 条的修改 5 页

## [54] 发明名称

防滥用的含有 (1R, 2R) - 3 - (3 - 二甲氨基 - 1 - 乙基 - 2 - 甲基 - 丙基) 苯酚的口服剂型

## [57] 摘要

本发明涉及一种防滥用的口服剂型，其对每日给药一次的 (1R, 2R) - 3 - (3 - 二甲氨基 - 1 - 乙基 - 2 - 甲基 - 丙基) 苯酚进行控制释放，其特征在于，它包含所述的活性组分和/或一种或多种其药学上可接受的化合物(A)，至少一种合成和/或天然聚合物(C)，缓释辅助性物质，任选其它的生理学上可接受的辅助性物质(B)，以及任选的蜡(D)，其中该剂型在每种情况下表现出至少 500N 的断裂强度，优选表现出至少 750N 的断裂强度。该剂型含有下列防滥用组分(a) - (f) 的至少一种：(a) 至少一种刺激鼻通道和/或咽通道的物质，(b) 至少一种增粘剂，(c) 至少一种存在滥用可能的活性组分的拮抗剂，(d) 至少一种催吐剂，(e) 至少一种作为嫌恶剂的染料，(f) 至少一种苦味素。

1.一种防滥用的口服剂型，其对每日给药一次的(1R,2R)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)苯酚进行控制释放，其特征在于，它包括所述的活性组分和/或至少一种其药学上可接受的盐或衍生物(A)，至少一种合成和/或天然聚合物(C)，任选至少一种缓释基质-物质和/或任选至少一种缓释包衣，至少一种其它的生理学上可接受的辅助性物质(B)，任选至少一种蜡(D)，其中组分(C)或(D)在每种情况下表现出至少 500 N 的断裂强度。

2.权利要求 1 的剂型，其特征在于，作为盐存在的是盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、糖精酸盐，盐来自下列物质的盐：甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸或天冬氨酸，以及所述的活性组分。

3.权利要求 1 或 2 的剂型，其特征在于，所述的活性组分的盐酸盐以盐的形式存在。

4.权利要求 1 的剂型，其特征在于，相应的酯、醚和/或相应的酰胺以活性组分的衍生物的形式存在。

5.权利要求 1-4 的剂型，其特征在于，存在所述的活性组分的相应的立体异构体。

6.权利要求 1-5 任一项的剂型，其特征在于，它是以片剂的形式存在的。

7.权利要求 1-5 任一项的剂型，其特征在于，它是以多颗粒的形式，优选以微片剂、微丸、颗粒、球形体、珠或小丸形式的形式存在，任选模压成片剂或包装在胶囊中。

8.权利要求 1-7 任一项的剂型，其特征在于，所述的聚合物(C)是至少一种聚合物，其选自聚环氧烷，聚乙烯，聚丙烯，聚氯乙烯，聚碳酸酯，聚苯乙烯，聚(甲基)丙烯酸酯及其共聚物，以及所述聚合物种类或聚合物的至少两种代表性物质的混合物。

9.权利要求 8 的剂型，其特征在于，所述的聚环氧烷是聚环氧甲烷、聚环氧乙烷和/或聚环氧丙烷。

10.权利要求 1-9 任一项的剂型，其特征在于高分子量的聚环氧乙烷作为所述的聚合物(C)存在。

11.权利要求 1-10 任一项的剂型，其特征在于，所述的聚合物(C)

是一种水溶性或水可膨胀的聚合物。

12.权利要求 1-11 任一项的剂型，其特征在于，所述的聚环氧乙烷(C)具有至少 50 万的分子量。

13.权利要求 12 的剂型，其特征在于，所述的聚环氧乙烷(C)的分子量至少是 1 百万。

14.权利要求 12 的剂型，其特征在于，所述的聚环氧乙烷(C)的分子量是 1-15 百万。

15.权利要求 1-13 任一项的剂型，其特征在于，相对于该剂型的总重量，所述的聚合物组分(C)以至少 20 wt.%，优选 35-99.9 wt.%，特别优选至少 50 wt.%，尤其特别优选至少 60 wt.%的数量使用。

16.权利要求 1-15 任一项的剂型，其特征在于，所述的蜡(D)是至少一种天然的、半合成的和/或合成的蜡，其软化点至少为 60℃。

17.权利要求 16 的剂型，其特征在于，所述的蜡(D)是加洛巴蜡或蜂蜡。

18.权利要求 1-17 任一项的剂型，其特征在于，所述的组分(们)(C)和任选(D)以这样的数量存在，以致于该剂型表现出至少 500 N 的断裂强度。

19.权利要求 1-18 任一项的剂型，其特征在于，所述的活性组分存在于缓释基质中。

20.权利要求 19 的剂型，其特征在于，组分(C)和/或组分(D)还用作缓释基质组分。

21.权利要求 1-20 任一项的剂型，其特征在于，至少一种辅助性物质(B)用作缓释基质材料。

22.权利要求 1-21 任一项的剂型，其特征在于，它包含一种包衣，优选一种缓释和/或掩味包衣。

23.权利要求 1-22 任一项的剂型，其特征在于，它包含至少一种下列防滥用组分(a)-(f)作为辅助性物质(B)：

(a) 至少一种物质，其刺激鼻通道和/或咽通道，

(b) 至少一种增粘剂，其，在必需最小数量的含水液体的帮助下，优选作为从该剂型中获得的提取物，形成一种凝胶，当被加入到其他数量的含水液体中时，其优选在视觉上保持可区别的，

(c) 至少一种具有潜在滥用可能的活性组分的拮抗剂，

- (d) 至少一种催吐剂,
- (e) 至少一种染料作为嫌恶剂,
- (f) 至少一种苦味素。

24.权利要求 23 的剂型, 其特征在于, 所述的组分(a)的刺激剂引起烧灼、发痒、想打喷嚏、分泌物形成增加或这些刺激中至少两种的组合。

25.权利要求 23 或 24 的剂型, 其特征在于, 所述的组分(a)的刺激剂是基于至少一种辣物质药物的一种或多种组分。

26.权利要求 25 的剂型, 其特征在于, 所述的辣物质药物是至少一种药物, 其选自大蒜(大蒜)、Asari 根茎附带草(细辛根和叶)、菖蒲根茎(菖蒲根)、辣椒果实(辣椒)、辣椒果实槭属(尖辣椒)、姜黄根茎(姜黄根)、爪哇姜黄根茎(爪哇姜黄根)、高良姜根茎(高良姜根)、肉豆蔻籽(肉豆蔻)、黑胡椒果实(胡椒)、白芥籽(白芥子)、黑芥籽(黑芥子)、莪术根茎(莪术根)和姜根茎(姜根), 特别优选至少一种药物, 其选自辣椒果实(辣椒)、辣椒果实槭属(尖辣椒)和黑胡椒果实(胡椒)。

27.权利要求 25 或 26 的剂型, 其特征在于, 所述的辣物质药物的组分以 o-甲氧基(甲基)苯酚化合物、酰胺化合物存在芥子油或硫化物或源自于这样一种化合物。

28.权利要求 25-27 任一项的剂型, 其特征在于, 所述的辣物质药物的组分是至少一种组分, 其选自肉豆蔻醚、榄香素、异丁子香酚、 $\beta$ -细辛醚、黄樟素、姜辣素、甜没药萜烯型倍半萜烯、辣椒碱, 优选辣椒辣素、胡椒碱, 优选反-胡椒碱、葡糖异硫氰酸盐, 优选基于挥发性的芥子油类, 特别优选基于 p-羟基苄基芥子油、甲基巯基芥子油或甲磺酰基芥子油, 以及来源于这些组分的化合物。

29.权利要求 23-28 任一项的剂型, 其特征在于, 所述的组分(b)是至少一种增粘剂, 其选自包含具有 11 wt.%羧甲基纤维素钠的微晶纤维素(Avicel<sup>®</sup> RC 591), 羧甲基纤维素钠(Blanose<sup>®</sup>, CMC-Na C300P<sup>®</sup>, Frimulsion BLC-5<sup>®</sup>, Tylose C300 P<sup>®</sup>), 聚丙烯酸(Carbopol<sup>®</sup> 980 NF, Carbopol<sup>®</sup> 981), 豆角粉(Cesagum<sup>®</sup> LA-200, Cesagum<sup>®</sup> LID/150, Cesagum<sup>®</sup> LN-1), 果胶, 优选来自柑橘类水果或苹果(Cesapectin<sup>®</sup> HM Medium Rapid Set), 蜡质种玉米淀粉(C\*Gel 04201<sup>®</sup>), 海藻酸钠



(Frimulsion ALG(E401)<sup>®</sup>), 瓜尔粉(Frimulsion BM<sup>®</sup>, Polygum 26/1 - 75<sup>®</sup>), iota - 卡拉胶(Frimulsion D021<sup>®</sup>), 梧桐胶, 洁冷胶(Kelcogel F<sup>®</sup>, Kelcogel LT100<sup>®</sup>), 半乳甘露聚糖(Meyprogat 150<sup>®</sup>), tara 石头粉(Polygum 43/1<sup>®</sup>), 丙二醇藻蛋白酸盐(Protanal - Ester SD - LB<sup>®</sup>), 苹果果胶、透明质酸钠, 西黄蓍胶, 他拉胶(Vidogum SP 200<sup>®</sup>), 发酵多糖 welan 胶(K1A96), 和黄原胶(Xantural 180<sup>®</sup>)。

30. 权利要求 23 - 29 任一项的剂型, 其特征在于, 所述的组分(c) 是至少一种阿片样物质拮抗剂。

31. 权利要求 23 - 30 任一项的剂型, 其特征在于, 所述的组分(d) 的催吐剂是基于吐根(ipecac)的一种或多种组分, 优选是基于组分吐根碱, 和/或是阿朴吗啡。

32. 权利要求 23 - 31 任一项的剂型, 其特征在于, 所述的组分(e) 是至少一种生理学上可接受的染料。

33. 权利要求 23 - 32 任一项的剂型, 其特征在于, 所述的组分(f) 是至少一种苦味素, 选自芳香族油类, 优选薄荷油、桉树油、苦杏仁油、薄荷醇及其混合物, 水果香味物质, 优选来自柠檬、橙子、酸橙、葡萄柚及其至少两种组分的混合物, 地那铵苯甲酸盐及其至少两种组分的混合物。

34. 权利要求 23 - 33 任一项的剂型, 其特征在于, 所述的活性组分(A)在空间上与组分(c)和/或(d)和/或(f)分开, 优选不直接接触, 其中所述的活性组分或所述的活性组分(A)优选存在于至少一个子单元(X)中, 组分(c)和/或(d)和/或(f)存在于至少一个子单元(Y)中, 以及, 当该剂型以合乎目的的方式给药时, 来自子单元(Y)的组分(c)和/或(d)和/或(f)在体内或服用时不起它们的作用。

35. 一种用于制备权利要求 1 - 34 任一项的剂型的方法, 其特征在于,

(1) 将组分(A)、(C)、任选(B)和任选(D)以及任选缓释基质化合物混合, 其中所述的任选存在的组分(a) - (f), 如有必要, 在加入组分(C)和任选(D)的情况下单独混合,

(2) 所得的一种或多种混合物, 任选在粒化之后, 通过施力制备成剂型, 并且在暴露于热源之前或同时, 接着任选提供一种缓释包衣。

36. 权利要求 35 的方法, 其特征在于, 粒化通过熔融方法进行。

37.权利要求 35 的方法，其特征在于，粒化通过湿润粒化方法进行。

38.一种用于制备权利要求 1 - 34 任一项的剂型的方法，其特征在于，

(1) 将含有组分(A)、(C)、任选(B)和任选(D)以及任选缓释基质化合物的混合物和任选存在的组分(a) - (f)任选作为分开的混合物通过施力制备成成型产品，

(2) 将所制得的成型产品任选进行单一化 ( vereinzelt )，并任选在每种情况下按大小进行分级，和

(3) 加热之后或加热期间直到至少组分(C)软化为止，将成型产品暴露于力作用下，直到成型产品表现出至少 500 N 的断裂硬度为止，

(4) 任选提供一种包衣，优选缓释和/或掩味包衣，并且将成型产品再次任选全部混合在一起。

39.剂型，其可通过权利要求35 - 38的一项或多项的方法获得。

防滥用的含有(1R,2R)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)苯酚的口服剂型

### 技术领域

本发明涉及一种防滥用的口服剂型，其对每日给药一次的活性组分(1R,2R)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)苯酚控制释放，该剂型包含所述的活性组分和/或一种或多种其药学上可接受的盐和/或衍生物(A)，至少一种合成的或天然的聚合物(C)，任选缓释基质材料，任选生理学上可接受的辅助性物质(B)和任选一种蜡(D)，其中组分(C)或(D)在每种情况下表现出至少 500 N 的断裂强度。

### 背景技术

除极好的减轻疼痛作用外，此活性组分还表现出滥用的可能性，即，它有可能被滥用者用于产生与其指定目的不相应的作用。因此，例如，这种活性组分被滥用者用于诱导产生麻醉或欣快状态。

含活性组分的这些剂型通常用于长期治疗，例如，用于治疗慢性痛或由肿瘤造成的疼痛。在长期治疗过程中，使患者享受到良好的生活质量是特别重要的。改善患者生活质量的措施包括允许每日给药一次的剂型。但是，由于活性组分的需要量相对较大，这些剂型，其提供该活性组分的缓释，对滥用者来说是特别有吸引力的，以便使他们尽可能快地诱导产生麻醉或欣快的所需状态。

然而，当口服给予滥用级高用量时，由于含有所述活性组分的缓释剂型通常本身不产生滥用者所期望的反射，这些剂型如片剂或胶囊形式还被滥用者研碎如研磨并吸入，以达到滥用目的，或者优选从以此方式获得的粉末中用含水液体萃取得到该活性组分，接着将所得溶液通过胃肠外给予，特别是通过静脉内给药，任选在通过药棉或纤维素填料过滤后。与口服或鼻吸入滥用相比，这种给药方式进一步加速增加了活性组分水平，产生了滥用者所需的结果，即反射。

US-A-4,070,494 提出了将可膨胀剂加入到该剂型中以预防滥用。当加入水以提取在此所使用的活性组分时，这种试剂膨胀并保证凝胶中分离出来的滤液仅含少量活性组分。

在 WO 95/20947 中公开的多层片剂是基于类似方法以预防胃肠外滥用，所述的片剂在各种情况下在不同层中分别含有具有滥用可能的活性组分以及至少一种胶凝剂。

WO 03/015531 A2 公开了另一种预防胃肠外滥用的方法。在该文献中描述了含止痛性类阿片和作为厌恶剂的染料的一种剂型。由该剂型的干扰 (unzulässige) 使用所释放出的颜色应使得滥用者对使用该剂型感到沮丧。

并发滥用的另一种已知可能性是向剂型中加入活性组分的拮抗剂，例如盐酸纳洛酮或纳曲酮，或引起生理学防御反应的化合物如吐根 (ipecac) 或苦味物质。

然而，由于在过去，在大多数情况中为了滥用，而必须将控制释放活性组分的剂型粉碎化，因此，本发明的主题是复杂化或防止滥用之前的粉碎化剂型，其是被潜在的滥用者通过常规的方法就能得到的具有控制释放 (1R, 2R) - 3 - (3 - 二甲基氨基 - 1 - 乙基 - 2 - 甲基 - 丙基) 苯酚的剂型，并且以这样的方式提供一种该活性组分的剂型，该剂型当被以合乎目的的方式给药时，确保每日给药一次的所需的治疗作用，但是由此活性组分不能被转化为一种形式，该形式通过简单粉碎就可适合被滥用。

## 发明内容

本发明的目的通过提供一种防滥用的口服剂型得以实现，该剂型控制释放每日给药一次的 (1R, 2R) - 3 - (3 - 二甲氨基 - 1 - 乙基 - 2 - 甲基 - 丙基) 苯酚，除所述的活性组分和/或一种或多种其药学上可接受的化合物，优选盐、溶剂化物和/或衍生物，优选酯，醚或酰胺和相应的对映异构体和/或相应的药学上可接受的化合物或衍生物 (A) 外，包含至少一种合成的和/或天然的聚合物 (C)，至少一种缓释的辅助性物质 (E)，任选至少一种其它的生理学上可接受的辅助性物质 (B) 和任选一种蜡 (D)，其中组分 (C) 或 (D) 在每种情况下表现出至少 500 N 的断裂强度，优选至少 750 N 的断裂强度。

通过使用组分 (C) 和具有所述最小断裂强度 (按本申请中公开的方法进行测定) 的任选组分 (D)，优选以这样的数量使用，以致于该剂型还表现出至少 500 N 的最小断裂强度，优选表现出至少 750 N 的最小断裂



强度，防止用常规方法粉碎该剂型，并由此可以大大复杂化或避免随后滥用，优选鼻内或肠胃外滥用。

在不能充分粉碎该剂型的情况下，即无危险的肠胃外的，特别是静脉内或鼻内给药是不可能的，或者滥用者从此剂型中提取活性组分需要花费太长时间，或者在滥用性口服给药时不能或不足以获得兴奋，因为自发性释放不可能发生。

根据本发明，粉碎是指用滥用者通常可以获得的常规方法粉碎该剂型，例如研杵和研钵，锤子，木锤或其它常见的通过施力来粉碎的方法。

因此，本发明的剂型适合于预防(1R,2R)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)苯酚的肠胃外、鼻内和/或口服滥用。该活性组分从 EP-A-0 693 475 中是已知的，并且作为止痛活性药剂。

该活性组分(1R,2R)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)苯酚不仅可以就这样，即以游离碱的形式使用，而且可以以其药学上可接受的盐、溶剂化物、药学上可接受的衍生物，特别是酰胺、酯或醚，和/或其相应的立体异构体和/或相应的药学上可接受的化合物的形式使用。该活性组分的制备从 EP-A-0 693 475 A1 中同样是已知的。

在本发明的剂型中，活性组分的含量优选在 0.5 至 80 wt.%之间，特别优选在 10 至 40 wt.%之间，以及尤其特别优选在 5-50 wt.%之间。

以每剂型或剂量单位中(1R,2R)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)苯酚的形式计算，本发明的剂型通常含有 2.5-1,000 mg，特别是 5-800 mg，尤其特别优选 5-600 mg 数量的(1R,2R)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)苯酚本身，和/或其药学上可接受的化合物。

根据本发明，活性组分的药学上可接受的盐是这样的本发明的盐，其在药学上使用时，特别是当以合乎目的的方式给予哺乳动物或人，特别是人时，是生理学上可接受的。这些药用盐可以是例如与无机或有机酸形成的盐，例如，优选盐酸盐、氢溴酸盐、糖精酸盐、硫酸盐，与甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸和/或天冬氨酸形成的盐，尤其特别优选

作为盐使用盐酸盐。

为了获得本发明剂型的必需断裂强度，使用至少一种合成、半合成和/或天然聚合物(C)，其具有至少 500 N，优选 750 N 的断裂强度，该断裂强度使用本申请中公开的方法进行测定。为此优选地，至少一种聚合物选自聚环氧烷，优选聚环氧甲烷、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷，聚烯烃，优选聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚(甲基)丙烯酸酯，其共聚物，以及所述聚合物类型或聚合物的至少两种代表性物质的混合物。特别优选使用水溶性或水可膨胀的聚合物。高分子量的热塑性聚环氧烷是优选的。分子量至少 50 万，优选至少 1 百万，特别优选 1 - 15 百万的聚环氧乙烷，通过流变学测量方法进行测定，是特别优选的。在 25℃ 下，这些聚环氧乙烷具有 4500 - 17600 cP 的粘度，在该聚合物的 5 wt.% 水溶液中进行测定，使用模型 RVF Brookfield 粘度计(Spindel no. 2/转速 2 rpm)，400 - 4000 cP 的粘度，在该聚合物的 2 wt.% 水溶液中进行测定，使用所述的粘度计(但是 Spindel no. 1 或 3/转速 10 rpm)，或 1650 - 10000 cP 的粘度，在该聚合物的 1 wt.% 水溶液中测定，使用所述的粘度计(但是 Spindel no. 2/转速 2 rpm)(cf. Handbook of Pharmaceutical Excipients by Raymond C. Rowe, among others, 4th edition, 2003, page 460)。

所述的聚合物优选以粉末形式使用以制备本发明的剂型。它们可以是水可溶性的或水可膨胀的。

优选地，相对于剂型的总重量，组分(C)的用量为 20 - 99.9 wt.%，特别优选至少 35 wt.%，尤其特别优选至少 50 wt.%。

作为辅助性物质(B)，通常可以使用配制固体剂型所已知的那些辅助性物质。优选地，这些是增塑剂如聚乙二醇，如下所列的影响活性组分释放的辅助性物质，优选疏水性或亲水性，优选亲水性聚合物，尤其特别优选羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素，和/或抗氧化剂。作为抗氧化剂，抗坏血酸，丁基羟基苯甲醚，丁基化羟基甲苯，抗坏血酸的盐、硫代甘油的盐、亚磷酸的盐、维生素 C 的盐、维生素 E 的盐及其衍生物的盐，亚硫酸氢钠是合适的，特别优选丁基化羟基甲苯(BHT)或丁基羟基苯甲醚(BHA)和  $\alpha$  - 生育酚。

相对于剂型的总重量，抗氧化剂的用量最好是 0.01 - 10 wt.%，优选 0.03 - 5 wt.%。

此外，除上述聚合物外，至少一种天然的、半合成的或合成蜡(D)，其具有至少 500 N，优选 750 N 的断裂强度，使用本申请中公开的方法进行测定，可以用来实现本发明剂型的必要的断裂强度。软化点至少 60℃ 的蜡是优选的。加洛巴蜡和蜂蜡是特别优选的。加洛巴蜡是尤其特别优选的。加洛巴蜡是一种天然蜡，其从巴西棕榈的叶子中获得并且具有至多 90℃ 的软化点。当还使用蜡组分时，后者与至少一种聚合物(C)，优选与至少一种聚环氧乙烷，一起使用，其中所使用蜡组分的数量使得该剂型表现出至少 500 N，优选至少 750 N 的断裂强度，使用本申请中所述的方法进行测定。

本发明剂型的特征在于，由于它们的硬度，它们使用常规粉碎工具如研杵和研钵不能被磨碎。因此，口服、肠胃外，特别是静脉内或鼻内滥用实际上被避免了。然而，为了避免本发明剂型的任何可能的滥用，在一种优选实施方案中，本发明的剂型可以含有其它的滥用 - 复杂化或防止滥用的试剂作为辅助性物质(B)。

因此，除本发明所使用的活性组分外，本发明的防滥用剂型可以包含，至少一种聚合物(C)和任选至少一种蜡(D)，还有下列组分(a) - (e) 中的至少一种作为辅助性物质(B)：

- (a) 至少一种物质，其刺激鼻通道和/或咽通道，
- (b) 至少一种增粘剂，在必需最小数量的含水液体的帮助下，优选作为从该剂型中获得的含水提取物，形成一种凝胶，当被加入到其他数量的含水液体中时，其优选在视觉上保持可区别的，
- (c) 至少一种所使用活性组分的拮抗剂，
- (d) 至少一种催吐剂，
- (e) 至少一种染料作为嫌恶剂，
- (f) 至少一种苦味物质。

此外，组分(a) - (f)每种独自合适的对本发明的剂型抗滥用提供额外保护。因此，组分(a)优选适合于确保防止剂型对鼻内、经口和/或肠胃外，优选静脉内给药的滥用，组分(b)优选适合于防止剂型对肠胃外，特别优选静脉内和/或鼻内给药的滥用，组分(c)优选适合于防止剂型对鼻内和/或肠胃外，特别优选静脉内给药的滥用，组分(d)优选适合于防止对肠胃外，特别优选静脉内和/或经口和/或鼻内给药的滥用，组分(e)合适作为在视觉上阻止口服或肠胃外滥用的组分，以及组分(f)适合于



防止口服或鼻内滥用。通过上述组分中至少一种的共使用，本发明的剂型有可能更有效地使滥用变得更复杂化。

在一种实施方案中，本发明的剂型还可以包含组分(a) - (f)中的两种或多种的组合，优选(a)、(b)以及任选(c)和/或(f)和/或(e)的组合，或(a)、(b)以及任选(d)和/或(f)和/或(e)的组合。

在另一种实施方案中，本发明的剂型可以包含全部的组分(a) - (f)。

如果本发明的剂型包含组分(a)作为额外的保护以防滥用组分，那么本发明可以考虑的刺激鼻通道和/或咽通道的物质是任何物质，其当通过鼻通道和/或咽通道相应给药时，产生对滥用者来说不愉快的身体反应，他/她不希望或不能连续给药，例如烧灼感，或在生理上的种类与方式抵抗服用该活性组分，例如由于鼻分泌物或打喷嚏的增加。当通过胃肠外给药，特别是通过静脉内给药时，常规刺激鼻通道和/或咽通道的这些物质还可能带来一种非常使人不愉快的感觉，直至甚至无法忍受的疼痛，这样滥用者就不希望或不能长时间给药。

刺激鼻通道和/或咽通道的特别合适的物质是那些，其引起烧灼、发痒、想打喷嚏，增加分泌物的生成或至少两种这些刺激的组合。相应的物质及其通常所使用的数量对本领域熟练技术人员来说本身是已知的，或者可以通过简单的初步试验进行确认。

刺激鼻通道和/或咽通道的组分(a)优选是基于至少一种辣物质药物的一种或多种组分或一种或多种植物部分。

相应的辣物质药物本身对本领域熟练技术人员来说是已知的，例如，其描述在“*Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe*” by Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2nd revised edition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart - New York, 1982, pages 82 et seq 中。相应的描述在此引入作为参考并被认为是本发明的一部分。

剂量单位是指分开的或可分开的剂量单位，例如，片剂或胶囊。

至少一种辣物质药物的一种或多种组分选自大蒜（大蒜）、Asari根茎附带草（细辛根和叶）、菖蒲根茎（菖蒲根）、辣椒果实（辣椒）、辣椒果实械属（尖辣椒）、姜黄根茎（姜黄根）、爪哇姜黄根茎（爪哇姜黄根）、高良姜根茎（高良姜根）、肉豆蔻籽（肉豆蔻）、黑胡椒果实（胡椒）、白芥籽（白芥子）、黑芥籽（黑芥子）、莪术根茎



(莪术根)和姜根茎(姜根),特别优选辣椒果实(辣椒)、辣椒果实槭属(尖辣椒)和黑胡椒果实(胡椒)可以优选以组分(a)的形式加入到本发明的剂型中。

辣物质药物的组分优选包含 o-甲氧基(甲基)苯酚化合物,酰胺化合物,芥子油或硫化物或其衍生出的化合物。

特别优选地,辣物质药物的至少一种组分选自肉豆蔻醚、榄香素、异丁子香酚、 $\alpha$ -细辛醚、黄樟素、姜辣素、xanthorrhizol、capsaicinoids,优选辣椒辣素、辣椒辣素衍生物,如 N-香草基-9E-十八烯酰胺、二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱、高辣椒碱、norcapsaicin 和 nomorcapsaicin,胡椒碱,优选反-胡椒碱,葡糖异硫氰酸盐,优选基于非挥发性芥子油,特别优选基于 p-羟基苜基芥子油,甲基巯基芥子油或甲磺酰基芥子油,以及来源于这些组分的化合物。

优选,本发明的剂型还可以含有相应的辣物质药物的植物部分,在每种情况下相对于该剂量单位的总重量,其数量优选为 0.01 - 30 wt.%,特别优选 0.1 - 0.5 wt.%。

如果使用相应的辣物质药物的一种或多种组分,在本发明的一种剂量单位中,相对于该剂量单位的总重量,其数量优选等于 0.001 - 0.005 wt.%。

此外,预防本发明剂型滥用的另一种可能性是向该剂型中加入至少一种增粘剂作为其它预防滥用的组分(b),其在必需的最小数量的含水液体中,优选作为从该剂型中获得的含水提取物的形式,形成一种凝胶,当被加入到其他数量的含水液体中时,其实际上不可能安全地给药并且优选保持在视觉上可区分的。

对于本申请,视觉上可区分的是指,在必需的最小数量的含水液体的帮助下形成的含活性组分凝胶,当被加入到 37°C 的其他的数量含水液体中时,优选在注射针的帮助下,大体上保持不溶和粘合,并且不能以简单的方式这样分散,这样它可以安全地通过胃肠外,特别是静脉内给药。该材料优选在视觉上保持可区分至少一分钟,优选保持至少 10 分钟。

增加凝胶的粘度,可以使该凝胶变得更困难或甚至不可能通过针头或被注射。如果该凝胶保持在视觉上可区分的,这意味着所获得的凝胶,在加入到其他数量的含水液体中时,例如通过注射引入到血液

中时，首先以基本上粘着的线状物的形式存在，其，虽然它可能确实被机械地破坏成较小的碎片，但是不可能以这样一种方式被分散或甚至被溶解，以致于它可以被安全地通过胃肠外，特别是静脉内给药。与至少一种本发明的其它前述组分(a)、(d)-(f)结合，这将进一步导致使人不愉快的烧灼、呕吐、不好的滋味和/或视觉制止物。

静脉内给予相应的凝胶将非常有可能导致阻塞血管，这将严重损坏滥用者的健康。

为了证实一种增粘剂是否适合作为组分(b)在本发明的剂型中使用，将该活性组分与增粘剂混合并悬浮在 10 ml 25℃ 的水中。如果这将导致一种符合上述条件的凝胶的生成，那么该相应的增粘剂适合于进一步预防或避免本发明剂型的滥用。

如果将组分(b)加入到通过本发明的方法获得的剂型中，那么优选使用一种或多种增粘剂，其选自包含具有 11 wt.% 羧甲基纤维素钠的微晶纤维素(Avicel<sup>®</sup> RC 591)，羧甲基纤维素钠(Blanose<sup>®</sup>, CMC - Na C300P<sup>®</sup>, Frimulsion BLC - 5<sup>®</sup>, Tylose C300 P<sup>®</sup>)，聚丙烯酸(Carbopol<sup>®</sup> 980 NF, Carbopol<sup>®</sup> 981)，豆角粉(Cesagum<sup>®</sup> LA - 200, Cesagum<sup>®</sup> LID/150, Cesagum<sup>®</sup> LN - 1)，果胶，优选来自柑橘类水果或苹果(Cesapectin<sup>®</sup> HM Medium Rapid Set)，蜡质种玉米淀粉(C\*Gel 04201<sup>®</sup>)，海藻酸钠(Frimulsion ALG(E401)<sup>®</sup>)，瓜尔粉(Frimulsion BM<sup>®</sup>, Polygum 26/1 - 75<sup>®</sup>)，iota - 卡拉胶(Frimulsion D021<sup>®</sup>)，梧桐胶，洁冷胶(Kelcogel F<sup>®</sup>, Kelcogel LT100<sup>®</sup>)，半乳甘露聚糖(Meyprogat 150<sup>®</sup>)，tara 石头粉(Polygum 43/1<sup>®</sup>)，丙二醇藻蛋白酸盐(Protanal - Ester SD - LB<sup>®</sup>)，透明质酸钠，西黄蓍胶，他拉胶(Vidogum SP 200<sup>®</sup>)，发酵多糖 welan 胶(K1A96)，黄原类如黄原胶(Xantural 180<sup>®</sup>)。黄原类是特别优选的。在括号中所述的名称是商品名，其在商业上是已知的物质。通常，相对于该剂型的总量，优选使用 0.1 - 20 wt.%，特别优选使用 0.1 - 15 wt.% 的所述增粘剂就足以满足上述条件。

组分(b)的增粘剂，如果提供的话，优选以至少 5 mg 每剂量单位(即每给药单位)的数量存在于本发明的剂型中。

在本发明的一种特别优选的实施方案中，作为组分(b)使用的所述的增粘剂是那些，其优选通过用必需的最小数量的含水液体从所述的剂型中萃取，形成一种包含气泡的凝胶。所得凝胶的特征是混浊的外

观，其给潜在的滥用者一种额外的视觉警告，阻止他/她通过胃肠外给予该凝胶。

组分(C)还可以任选用作额外的增粘剂，其在必需的最小数量的含水液体的帮助下形成一种凝胶。

它还可能在空间上彼此分开排列所述的增粘剂组分和本发明剂型的其它组分。

此外，为了阻止和确保预防滥用，本发明的剂型可以进一步包含组分(c)，即一种或多种所使用的活性组分的拮抗剂，其中该拮抗剂优选在空间上与本发明剂型的其余组分分开排列，并且当以合乎目的的方式使用时，不应该起任何作用。

用于预防所用的活性组分的滥用的合适的拮抗剂本身对本领域熟练技术人员来说是已知的，并且可以以本身或以相应的衍生物特别是酯或醚的形式，或在每种情况下以相应的生理学上可接受的化合物的形式，特别是以其盐或溶剂化物的形式存在于本发明的剂型中。

所使用的拮抗剂优选是选自下列的物质纳洛酮、纳曲酮、纳美芬、nalide 和纳美酮，在每种情况下任选以相应的生理学上可接受的化合物的形式，特别是以碱、盐或溶剂化物的形式存在。相应的拮抗剂组分，其中组分(c)被提供，每剂型，即每给药单位，优选以至少 1 mg 的数量使用，特别优选以 3 - 100 mg 的数量使用，尤其特别优选以 5 - 50 mg 的数量使用。

本发明的剂型优选包含本领域熟练技术人员已知的常规治疗剂量中的拮抗剂组分，与常规剂量相比，每给药单位特别优选 2 - 3 倍此剂量。

如果本发明剂型的其它阻碍或预防滥用的组合包含组分(d)，那么它可以包含至少一种催吐剂，其优选与本发明剂型的其它组分在空间上分开放置，并且当合乎目的的方式使用时，在体内不会发挥它的作用。

用于额外预防本发明剂型滥用的合适的催吐药本身对本领域熟练技术人员来说是已知的，并且可以以本身或以相应的衍生物特别是酯或醚的形式，或在每种情况下以相应的生理学上可接受的化合物的形式，特别是以其盐或溶剂化物的形式存在于本发明的剂型中。

基于吐根(ipecac)的一种或多种组分的催吐剂，优选基于组分吐根



碱，可以优选被本发明的剂型所考虑，例如，由 Prof. Dr. Hildebert Wagner 描述在 "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe", 2nd revised edition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982 中。相应的文献描述在此引入作为参考并被认为是本发明的一部分。

本发明的剂型可以优选包含该催吐的吐根碱作为组分(d)，优选数量为至少 3 mg，特别优选至少 10 mg 以及尤其特别优选至少 20 mg 每剂型，即给药单位。

阿朴吗啡同样可以优选被用作催吐剂用于额外的防滥用，优选数量为至少 3 mg，特别优选至少 5 mg 以及尤其特别优选至少 7 mg 每给药单位。

如果本发明的剂型含有组分(e)作为额外的防滥用的辅助性物质，那么使用这样一种染料可以使相应的水溶液产生强烈的颜色，特别是当试图提取活性组分用于肠胃外，优选静脉内给药时，其颜色可以作为潜在滥用者的一种制止物。口服滥用，其通常通过水溶液提取活性组分开始，也可能通过这种颜色预防。合适的染料和必需制止物的需要数量可以在 WO 03/015531 中找到，其中相应的内容应被视为本发明的一部分，并在此引入作为参考。

如果本发明的剂型含有组分(f)作为另外的防滥用的辅助性物质，这通过加入至少一种苦味素以随后损害剂型的味道，来进一步预防口服和/或鼻内滥用。

合适的苦味素及使用的有效数量可以在 US - 2003/0064099 中找到，其中相应的内容应被视为本申请的内容，并在此引入作为参考。合适的苦味素优选是芳香族油类，优选薄荷油，桉树油，苦杏仁油，薄荷醇，水果味物质，优选来自柠檬、橙子、酸橙、葡萄柚的香味物质或其混合物，和/或地那铵苯甲酸盐(Bitrex®?)；地那铵苯甲酸盐是特别优选使用的。

为了确保每日给药一次，本发明的剂型包含至少以部分缓释形式的活性组分，其中该活性组分的缓释可以在本领域熟练技术人员已知的常规材料和方法的帮助下实现，例如通过将活性组分包埋在一缓释基质中或通过施加一种或多种缓释包衣。然而，必须控制活性组分的释放，以便在每种情况下符合上述条件，例如，如果以合乎目的的



方式给予该剂型，所述的活性组分在任选本发明的组分(c)和/或(d)可以起损害作用之前被几乎完全地释放。特别地，所述活性组分的释放必须保证止痛作用至少 24 小时。

如果本发明剂型中的活性组分的释放是在至少一种缓释包衣的帮助下实现控制，那么该缓释包衣可以由本领域熟练技术人员已知的常规物质组成。

在本发明剂型的一种优选实施方案中，该缓释包衣优选基于一种水不溶性的、任选改性的天然和/或合成聚合物，或基于一种天然的、半合成的或合成的蜡，或基于一种脂肪或脂肪醇，或基于上述组分的至少两种的混合物。

为了制备缓释包衣，所述的水不溶性聚合物优选包含聚(甲基)丙烯酸酯，特别优选聚(C<sub>1-4</sub>)-烷基(甲基)丙烯酸酯，聚(C<sub>1-4</sub>)-二烷基氨基-(C<sub>1-4</sub>)-烷基(甲基)丙烯酸酯和/或其共聚物，尤其特别优选丙烯酸乙酯和(甲基)丙烯酸甲酯的共聚物，其中单体的摩尔比为 2:1(Eudragit<sup>®</sup> NE30D<sup>®</sup>)，丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸甲酯和(甲基)丙烯酸乙酯氯化三甲基铵的共聚物，其中单体的摩尔比为 1:2:0.1(Eudragit RS<sup>®</sup>)，丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸甲酯和(甲基)丙烯酸乙酯氯化三甲基铵的共聚物，其中单体的摩尔比为 1:2:0.2(Eudragit RL<sup>®</sup>)或上述这些共聚物的至少两种的混合物。这些包衣材料以 30 wt.%含水胶乳分散体的形式是市场上可买到的，即以 Eudragit RS30D<sup>®</sup>、Eudragit NE30D<sup>®</sup>或 Eudragit RL30D<sup>®</sup>的形式，并且本身也被优选用作包衣材料。

同样，作为用于制备本发明剂型的缓释包衣的水不溶性聚合物，可以使用聚乙酸乙烯酯，其任选与其它助剂一起。这些是商业上可获得的，作为含有 27 wt.%的聚乙酸乙烯酯、2.5 wt.%的聚乙烯吡咯烷酮和 0.3 wt.%的月桂基硫酸钠的水分散体(Kollicoat SR 30 D<sup>®</sup>)。

在另一种优选实施方案中，本发明剂型的缓释包衣基于水不溶性的纤维素衍生物，优选烷基纤维素，例如乙基纤维素，或纤维素酯，例如纤维素乙酸酯。乙基纤维素或纤维素乙酸酯的包衣优选由含水假胶乳分散体施用。含水乙基纤维素假胶乳分散体是商业上可获得的，以 30 wt.%分散体的形式(Aquacoat<sup>®</sup>)或以 25 wt.%分散体的形式(Surelease<sup>®</sup>)。

如果所述的缓释包衣是基于一种水不溶性的、任选改性的天然和/

或合成聚合物，那么该包衣分散体或溶液可以包含，除该相应的聚合物外，本领域熟练技术人员已知的常规的生理学上可接受的增塑剂，以便降低必需的最小膜层温度。

合适的增塑剂例如是来自  $C_6 - C_{40}$  的脂族或芳香族二羧酸与  $C_1 - C_8$  的脂族醇的亲脂性二酯，例如邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、癸二酸二丁酯或癸二酸二乙酯，柠檬酸的亲水性或亲脂性酯，例如柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三丁酯或乙酰柠檬酸三乙酯，聚乙二醇类，丙二醇，丙三醇的酯，例如甘油三乙酸酯，Myvacet<sup>®</sup> (乙酰化的单 - 和甘油二酸酯， $C_{23}H_{44}O_5 - C_{25}H_{47}O_7$ )，中链甘油三酯(Miglyol<sup>®</sup>)，油酸或所述增塑剂的至少两种的混合物。Eudragit RS<sup>®</sup>和任选 Eudragit RL<sup>®</sup>的含水分散体优选含有柠檬酸三乙酯。

优选地，本发明剂型的缓释包衣含有增塑剂，其中相对于所使用的聚合物的数量，增塑剂的数量为 5 - 50 wt.%，特别优选 10 - 40 wt.%，以及尤其特别优选 10 - 30 wt.%。在个案中，例如对于纤维素乙酸酯，它还可能使用更大数量的增塑剂。

此外，缓释包衣可以包含本领域熟练技术人员已知的另外的常规助剂，例如滑爽剂，优选滑石粉或单硬脂酸甘油酯，着色剂，优选铁氧化物或二氧化钛，或表面活性剂，例如吐温 80<sup>®</sup>。

此外，该活性组分的释放曲线可以通过本领域熟练技术人员已知的常规选择进行调节，例如包衣的厚度或通过使用其它助剂作为包衣的组分。合适的助剂例如是亲水性或 pH - 依赖性造孔剂，例如羧甲基纤维素钠、醋酐纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、乳糖、聚乙二醇或甘露醇或水溶性聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮或水溶性纤维素，优选羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素。

对于所使用的活性组分的释放，本发明的剂型还可以包含一种耐胃液的包衣，其以 pH 值 - 依赖性方式被溶解。这种包衣确保本发明的剂型通过胃时不溶解的，并且确保所述的活性组分直到其到达肠道时才被释放。

耐胃液的包衣优选是基于甲基丙烯酸/甲基丙烯酸烷基酯共聚物，优选甲基丙烯酸甲酯，例如甲基丙烯酸或甲基丙烯酸乙酯共聚物，其中各单体的摩尔比为 1:1 - 1:2，例如 Eudragit L<sup>®</sup>, Eudragit S<sup>®</sup>, Eudragit L30D - 55<sup>®</sup>。

缓释包衣可以通过本领域熟练技术人员已知的常规方法使用，例如通过溶液、分散体或悬浮液的喷雾，通过熔融方法或通过粉状施用方法。所述的溶液、分散液或悬浮液可以以水溶液或有机溶液或分散液的形式被使用。在这方面，含水分散液是优选被使用的。可以使用的有机溶剂可以是醇，例如乙醇或异丙醇，酮，例如丙酮，酯，例如乙酸乙酯，其中醇和酮是优选被使用的。所述的包衣法是现有技术已知的，例如 H. Sucker, Georg Thieme Verlag, 1991, pages 347 et seq. 它们在此引入作为参考并因此被认为是本发明的一部分。

如果本发明的剂型是以多颗粒形式存在，那么所述的缓释包衣优选采用这样的方式使用，以便所述的含有活性组分的多颗粒形式，在其制备之后，与具体的聚合物以及任选其它助剂在含水介质和/或有机介质，优选含水介质中，在流化床方法的帮助下被包衣，其中所述的包衣优选同时在常规温度下在流化床中进行干燥。

基于聚(甲基)丙烯酸酯的包衣优选在 30 - 50°C 下进行干燥，特别优选在 35 - 45°C 的温度下进行干燥。对于基于纤维素的包衣，例如乙基纤维素，干燥优选在 50 - 80°C 的温度范围内进行，特别优选在 55 - 65°C 的范围内进行。如有必要，干燥之后还可进行温制处理，以便获得一种稳定的释放曲线。

本发明剂型的活性组分的缓释还可以通过将活性组分包埋在缓释基质中实现。

可以用作缓释基质的物质优选是生理学上可接受的、亲水性聚合物，优选纤维素醚、纤维素酯和/或丙烯酸树脂。乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、聚(甲基)丙烯酸和/或其衍生物，例如其盐、酰胺或酯，是特别优选使用的。

如果疏水性化合物被用作缓释基质，那么可以使用疏水性聚合物，蜡，脂肪，长链脂肪酸，脂肪醇或相应的酯或醚或其混合物。C<sub>12</sub> - C<sub>30</sub> 脂肪酸和/或 C<sub>12</sub> - C<sub>30</sub> 脂肪醇的单 - 或甘油二酸酯和/或蜡或其混合物是特别优选用作疏水化合物。

还可能使用上述亲水性和疏水性基质材料的混合物。

作为增粘剂的组分(b)还可以优选用于缓释基质的材料，如果这被本发明剂型的结构所允许的话。

组分(C)和任选存在的组分(D)，其用来获得至少 500 N 的本发明所



必需的断裂强度，优选至少 750 N 的断裂强度，还可以任选用作附加的缓释基质材料。

相应的缓释化合物和本发明剂型的缓释的方法以及使用包衣掩饰口味和/或耐胃液的方法是本领域熟练技术人员已知的，例如根据“Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials” by Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1st edition, 1998, Medpharm Scientific Publishers。相应的文献描述在此引入作为参考并被认为是本发明的一部分。

本发明的剂型适合用于口服、阴道或直肠给药，优选适合于口服给药，每日一次给予人和动物。

本发明的剂型可以以多颗粒的形式存在，优选以微片剂、微丸、粒剂、球形体、珠或颗粒的形式存在，任选包装在胶囊中或模压成片剂。所述的多颗粒形式优选具有在 0.1 - 3 mm 范围内的粒径或粒径分布，特别优选具有在 0.5 - 2 mm 范围内的粒径或粒径分布。根据所需的剂型，常规辅助性物质(B)还任选被用于配制该剂型。

在另一种优选实施方案中，本发明的剂型被配制成片剂、胶囊或口服渗透性治疗体系(OROS)的形式，优选如果还存在至少一种其它的防滥用组分(a) - (f)的话。

本发明的防滥用固体剂型优选通过将组分(A)、(C)，任选(D)，任选至少一种其它防滥用组分(a) - (f)以及任选其它辅助性物质(B)，特别是缓释基质化合物，混合进行制备，其中组分(a) - (f)，如有必要，单独与组分(C)和任选(D)混合，接着将所得混合物，任选在造粒之后，在暴露于加热之前或同时通过施力制备成所述的剂型。

所述的造粒可以通过熔融法或湿润粒化法进行。

本发明剂型的组分的此混合物或这些混合物可以在本领域熟练技术人员已知的混合机中进行制备。所述的混合机例如可以是滚筒混合机、摇动混合机、剪切混合机或浆式混合机。

在暴露于热源之前和/或同时，通过施力将所得混合物优选直接制备成本发明的剂型。通过直接压片，所述的混合物例如可以被制备成片剂。在暴露于热源的同时进行直接压片，所述的压片工具，即下冲



头，上冲头和模具，简短地被加热至少直到聚合物(C)软化为止，并在此过程中一起压片。在暴露在热源之前的直接压片中，将待模压的材料压片，接着立即加热至少至组分(C)的软化温度，然后压片。

组分(A)、(C)、任选(D)、任选存在的组分(a) - (f)和任选其它的辅助性物质(B)，特别是缓释基质化合物，的所得混合物，首先还可以制粒，然后在暴露在热源之前或同时通过施力制备成本发明的剂型。

还可能将含有活性组分和/或一种或多种其药学上可接受的盐(A)以及任选生理学上可接受的辅助性物质(B)，例如组分(a) - (f)以及任选缓释基质化合物和至少一种合成或天然聚合物(C)和任选蜡(D)的所得混合物，通过施力制备成剂型，任选单一化 (vereinigen) 成型产品，并任选在每种情况下按大小将它们分级，在加热至至少组分(C)的软化点之后或期间，将它们暴露于力单位下，使成型产品表现出至少 500 N 的断裂硬度，优选至少 750 N 的断裂硬度，任选将它们包衣，任选用缓释包衣，以及任选将所有这些成型产品再次混合在一起。这样一种步骤也是国际专利申请 PCT/EP2004/014679 的目的，其相应的内容在此引入作为参考并且应被认为属于本发明申请的内容的一部分。本领域熟练技术人员知道，在这种情况下，通过利用抗氧化剂，任选在生产过程(?)期间中可以省却保持惰性气氛。

此外，在必需的施力之前或在必需的施力期间，在超声波的帮助下，可以实现对混合物和/或成型产品进行必要的加热，以实现本发明至少 500 N，优选 750 N 的断裂强度或硬度。相应的步骤公开在国际专利申请 PCT/EP2005/004225 中，其相应的内容在此引入作为参考并且应被认为属于本申请内容的一部分。

如果组分(c)和/或(d)和/或(f)存在于本发明的剂型中，那么必须小心服用以确保它们以这样的方式配制或以这样的低剂量存在，以致于当其以合乎目的的方式给药时，该剂型实际上不能产生损伤患者的作用或活性组分的效力。

如果本发明的剂型含有组分(d)和/或(f)，那么必须选择所述的剂量，以便当其以合乎目的的方式口服给药时，没有引起副作用。然而，如果该剂型的指定剂量不注意被超过，特别是被儿童，或者如果发生滥用，那么产生一种恶心感、或想呕吐的感觉或一种不好的味道。万一在患者以合乎目的的方式口服给药的情况下，仍可以被患者所容忍的

组分(d)和/或(f)的具体数量可以由本领域熟练技术人员通过简单的初步试验进行确定。

如果, 然而, 尽管本发明的剂型实际上是不可能被粉碎的, 以保护所述的含有组分(c)和/或(d)和/或(f)的剂型, 那么这些组分应该优选以这样的高剂量被使用, 以致于当剂型被滥用时, 它们将对滥用者产生一种强烈的副作用。这优选通过将所使用的至少该活性组分与组分(c)和/或(d)和/或(f)在空间隔离分开, 其中所述的活性组分优选存在于至少一种子单元(subunit)(X)中以及组分(c)和/或(d)和/或(f)存在于至少一种子单元(Y)中, 以及其中, 当该剂型被以合乎目的的方式给药时, 组分(c)、(d)和(f)对摄取和/或在体内不起其作用, 并且该制剂的其余组分, 特别是组分(C)和任选(D), 是相同的。

如果本发明的剂型包含组分(c)和(d)或(f)中的至少两种, 那么这些在每种情况下可以存在于相同的或不同的子单元(Y)中。优选地, 当存在时, 所有的组分(c)和(d)和(f)都存在于同一个子单元(Y)中。

在空间分隔为子单元(们)(X)和子单元(们)(Y)的情况下, 不管这些子单元在剂型中的排列, 子单元(X)含有缓释形式的活性组分, 这样所述的活性组分保证每日给药一次被控制释放。

对于本发明, 子单元是固体剂型, 其在每种情况下, 除本领域熟练技术人员已知的常规辅助性物质外, 含有所述的活性组分, 至少一种聚合物(C), 任选的蜡(D)以及任选至少一种任选存在的组分(a)和/或(b)和/或(e)或在每种情况下至少一种聚合物(C)和该拮抗剂(们)和/或催吐剂和/或组分(e)和/或组分(f)以及任选至少一种任选存在的组分(a)和/或(b)以及任选的缓释基质化合物。必须小心服药, 以保证每一子单元根据上述方法进行配制。

所使用的活性组分与组分(c)或(d)或(f)在本发明剂型的子单元(X)和(Y)中分开配制的一个实质性优点是, 当其以合乎目的的方式给药时, 组分(c)和/或(d)和/或(f)在服用时和/或在体内实际上不释放或仅仅释放很小的数量, 以致于它们不会发挥损害患者或治疗成就的作用, 或者在通过患者的身体时, 它们仅在给定位置释放, 在给定位置上它们不能被充分有效地吸收。当所述的剂型被以合乎目的的方式给药时, 优选实际上没有任何组分(c)和/或(d)和/或(f)被释放到患者的身体中或者它们没有引起患者的注意。

本领域熟练技术人员将理解，上述条件可能随所使用的具体组分(c)、(d)和/或(f)以及子单元或剂型的配方而变化。具体剂型的最佳配方可以通过简单的初步试验确定。重要的是所述的具体子单元含有聚合物(C)和任选的(D)并且已经以所述的方式被配制。

出乎意料地，滥用者成功粉碎这样一种本发明的剂型，其在子单元(Y)中包含组分(c)和/或(e)和/或(d)和/或(f)，为了滥用活性组分并获得一种用合适的萃取剂萃取的粉末，不仅活性组分而且具体的组分(c)和/或(e)和/或(f)和/或(d)将以这样一种形式获得，其不能容易地与活性组分分开，这样当给予该调制的剂型时，特别是通过口服和/或肠胃外给药，它将立即在滥用者服用时发挥它的作用和/或在体内产生一种额外的相当于组分(c)和/或(d)和/或(f)的副作用，或者，当试图提取该活性组分时，所述的颜色将起一种制止物的作用，这样避免了该剂型被滥用。

配制根据本发明的一种剂型，其中所述的活性组分在空间上与组分(c)、(d)和/或(e)分开，优选配制在不同的子单元中，可以以许多不同的方法进行配制，其中该相应的子单元每个相对于彼此可以以任何所需的空间排列存在于本发明的剂型中，条件是一方面，满足组分(c)和/或(d)释放的上述条件，以及另一方面，满足活性组分释放的上述条件，即每日给药一次的控制释放。

本领域熟练技术人员将会理解，任选还存在的组分(们)(a)和/或(b)优选配制在本发明的剂型中，两者在具体的子单元(X)和(Y)中并且以独立的子单元(Y')的形式，相当于子单元(X)和(Y)，条件是既不是该剂型的防滥用也不是活性组分在24小时内的释放，在以合乎目的的方式给药的情况下，被配制的性质所损害，并且聚合物(C)包括在该配方中，并且该配方根据上述方法进行制备。

在本发明剂型的一种优选实施方案中，子单元(X)和(Y)以多颗粒的形式存在，其中微片剂、微胶囊、微丸、粒剂、球形体、珠或小丸是优选的并且子单元(X)和子单元(Y)选择相同的形式，即形状，这样它不可能通过机械选择将子单元(X)与子单元(Y)分开。所述的多颗粒形式优选具有在0.1 - 3 mm范围内的粒径，特别优选具有在0.5 - 2 mm范围内的粒径。

在多颗粒形式中，所述的子单元(X)和(Y)还可以优选包装在胶囊中，或者压模(press - moulded)成片剂，其中在每种情况下，最终的制



剂以这样的一种方式进行的，以致于所述的子单元(X)和(Y)还保留在所得的剂型中。

相同形状的各个多颗粒子单元(X)或(Y)还应该在视觉上是彼此不可区分的，这样滥用者就不能通过简单的分类将它们彼此分开。例如，这可以通过使用相同的包衣实现，其除伪装功能外，还可以引入其它的功能，例如，活性组分的缓释或提供耐胃液的产品和/或对具体的子单元进行遮味。

在本发明的另一种优选实施方案中，子单元(X)和(Y)在每种情况下彼此以层状排列。

为此，在本发明的剂型中，层状的子单元(X)和(Y)优选彼此垂直或水平排列，其中在每种情况下一个或多个层状的子单元(X)和一个或多个层状的子单元(Y)还可以存在于所述的剂型中，这样，除优选的层顺序(X)-(Y)或(X)-(Y)-(X)外，可以考虑任何所需的其它层顺序，任选与含有组分(a)和/或(b)的层结合。

同样优选的是本发明的另一种剂型，其中子单元(Y)形成一个核，该核完全被缓释子单元(X)密封，其中在所述层之间可以存在一隔离层(Z)。这样一种结构优选还适合于上述多颗粒形式，其中两个子单元(X)和(Y)以及任选存在的隔离层(Z)，其必须满足本发明的硬度需要，配制在一种和相同的多颗粒形式中。

在本发明剂型的另一种优选实施方案中，所述的子单元(X)形成一核，其被子单元(Y)密封，其中后者包含至少一通道，其将所述的核引导到该剂型的表面。

本发明的剂型可以包含，在子单元(X)的一层和子单元(Y)的一层之间，在每种情况下一个或多个，优选一个，任选可膨胀的隔离层(Z)，该隔离层(Z)用来将子单元(X)与子单元(Y)在空间上分开。

如果本发明的剂型包含层状的子单元(X)和(Y)以及任选存在的隔离层(Z)，它们至少部分垂直的或水平的排列，那么该剂型优选采取片剂、共挤出剂或层压剂的形式。

在一种特别优选的实施方案中，子单元(Y)的整个自由表面和子单元(们)(X)的任选至少部分自由表面以及任选存在的隔离层(们)(Z)的任选至少部分自由表面可以用至少一种隔离层(Z')包衣，其中隔离层(Z')是为了防止组分(c)和/或(e)和/或(d)和/或(f)的释放。所述的隔离层



(Z')还必须满足本发明的硬度条件。

在本发明剂型的另一种特别优选的实施方案中，本发明的剂型包含垂直或水平排列的子单元(X)和(Y)的层以及至少一排列在它们之间的推层(p)，以及任选一隔离层(Z)，其中在该剂型中，由子单元(X)和(Y)、所述的推层和所述的任选存在的隔离层(Z)组成的层状结构的所有自由表面提供一半渗透性的包衣(E)，其对释放介质（即通常生理学液体）是能渗透的，但是对活性组分以及组分(c)和/或(d)和/或(f)是基本上不渗透的，以及其中这种包衣(E)包含至少一个开口以在子单元(X)区域中用于活性组分的释放。

相应的剂型是本领域熟练技术人员已知的，例如，名称为口服渗透治疗体系(OROS)，其合适的材料及制备方法，尤其是根据 US 4,612,008，US 4,765,989 和 US 4,783,337 已知。相应的描述在此引入作为参考并被认为是本发明的一部分。

含有止痛鸦片样物质和作为嫌恶剂的染料的渗透性剂型同样也是本领域熟练技术人员从现有技术中已知的(WO 03/015531)。所述的片剂核优选由两层组成，一含鸦片样物质层和一推层，其中所述的推层含有作为嫌恶剂的染料。相应的描述在此引入作为参考并被认为是本发明的一部分。

在另一种优选实施方案中，本发明剂型的子单元(X)是以片剂的形式，其端面 and 任选两个主要的面之一用含有组分(c)和/或(d)和/或(f)的隔离层(Z')包衣。

本领域熟练技术人员将会理解，在每种情况下，在配制本发明的剂型中所使用的子单元(们)(X)或(Y)以及任选存在的分离层(们)(Z)和/或隔离层(们)(Z')的辅助性物质，将随其在本发明剂型中排列、给药方式以及所存在的活性组分或任选存在的组分(a)和/或(b)和/或(e)以及组分(c)和/或(d)和/或(f)而改变，同时保持活性组分的释放在 24 小时内。在每种情况下其具有所需性能的材料本身对本领域熟练技术人员来说是已知的。

如果组分(c)和/或(d)和/或(f)从本发明剂型的子单元(Y)中的释放借助于一包衣，优选借助于一隔离层，被避免了，那么所述的子单元可以由本领域熟练技术人员已知的常规材料组成，只要它含有至少一种聚合物(C)以及任选组分(D)以满足本发明剂型的硬度条件。

如果没有提供相应的隔离层(Z')以避免组分(c)和/或(d)和/或(f)的释放,那么所述的子单元的材料应该这样选择,以致于特定组分(c)和/或(d)从子单元(Y)中的释放实际上被排除。

为此,可以优选使用下面所述的还适合于制备隔离层的材料。

优选的材料是这些,其选自烷基纤维素、羟烷基纤维素、葡聚糖、硬葡聚糖、甘露聚糖、xanthans、聚[二(p-羧基苯氧基)丙烷和癸二酸的共聚物,优选以 20:80 的摩尔比(以 Polifeprosan 20<sup>®</sup> 的名称销售),羧甲基纤维素,纤维素醚,纤维素酯,硝基纤维素,基于(甲基)丙烯酸及其酯的聚合物,聚酰胺,聚碳酸酯,聚亚烷烃,聚(亚烷基)二醇,聚环氧烷,聚对苯二甲酸亚烷基酯,聚乙烯醇,聚乙烯醚,聚乙烯酯,卤代聚乙烯,聚乙醇酸交酯,聚硅氧烷和聚氨酯及其共聚物或混合物。

特别合适的材料可以选自甲基纤维素,乙基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羟丁基甲基纤维素,纤维素乙酸酯,丙酸纤维素(低、中或高分子量),醋酸丙酸纤维素,乙酸丁酸纤维素,醋酸纤维素,羧甲基纤维素,三乙酸纤维素,纤维素硫酸钠,聚甲基丙烯酸酯,聚乙基甲基丙烯酸酯,聚丁基甲基丙烯酸酯,聚异丁基甲基丙烯酸酯,聚己基甲基丙烯酸酯,聚异癸基甲基丙烯酸酯,聚月桂基异丁烯酸酯,聚苯基甲基丙烯酸酯,聚甲基丙烯酸酯,聚异丙基丙烯酸酯,聚异丁基丙烯酸酯,聚十八烷基丙烯酸酯,聚乙烯,低密度聚乙烯,高密度聚乙烯,聚丙烯,聚乙二醇,聚环氧乙烷,聚对苯二甲酸乙二醇酯,聚乙烯醇,聚乙烯基异丁基醚,聚乙酸乙烯酯和聚氯乙烯。

特别合适的共聚物可以选自甲基丙烯酸丁酯和异丁烯酸异丁脂的共聚物,甲基乙烯基醚和高分子量的马来酸的共聚物,甲基乙烯基醚和马来酸一乙基酯的共聚物,甲基乙烯基醚和马来酐的共聚物以及乙醇和乙酸乙烯酯的共聚物。

适合于配制隔离层的其它材料是淀粉填充的聚己内酯(WO 98/20073),脂族聚酯酰胺(DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1),脂族和芳香族的聚酯尿烷(DE 19822979),聚羟基链烷酸酯,特别是聚羟基丁酸酯,聚羟基戊酸酯),酪蛋白(DE 4 309 528),聚交酯和共聚交酯(EP 0 980 894 A1)。相应的描述在此引入作为参考并被认为是本发明的一部分。

上述材料可以任选与其它本领域熟练技术人员已知的常规辅助性

物质混合，优选选自单硬脂酸甘油酯，半合成的甘油三酯衍生物，半合成的甘油酯，氢化蓖麻油，甘油基棕榈基硬脂酸酯，甘油基山嵛酸酯，聚乙烯吡咯烷酮，明胶，硬脂酸镁，硬脂酸，硬脂酸钠，滑石粉，苯甲酸钠，硼酸和胶态氧化硅，脂肪酸，取代甘油三酯，甘油酯，聚氧亚烷基二醇及其衍生物。

如果本发明的剂型包含一分离层(Z')，所述的层，如所述的未包衣的子单元(Y)，可以优选由上面隔离层所述的材料组成。本领域熟练技术人员将会理解，活性组分的释放或来自特定子单元的组分(c)和/或(d)的释放可以通过分离层的厚度进行控制。

本发明的剂型至少在 24 小时内表现出对该活性组分的控制释放，因此适合于每日给药一次。

#### 确定断裂强度的方法

为了证实一种材料是否可以分别用作组分(C)或(D)，使用 150 N 的力，在相当于至少该聚合物的软化点的温度下，将该材料压模成一种直径为 10 mm、高为 5 mm 的片剂，并借助于该材料的 DSC 图进行测定。使用用这样的方式制得的片剂，用如下所述的仪器，根据欧洲药典 1997，第 143,144 页，方法编号 2.9.8 中公开的测定片剂断裂强度的方法，测定断裂强度。用来进行测定的仪器是" Zwick Z 2.5 " Zwick 材料试验机，材料试验机 Fmax=2.5 kN，其具有最大 1150 mm 的拉力，其通过柱和纺锤体进行调节，100 mm 的间隙宽度 (freien Arbeitsraum)，可以在 0.1 至 800 mm/min 之间调节的试验速度，和 testControl 软件。使用压力活塞进行测量，其具有拧入式插入件和圆筒(直径 10 mm)，力传感器，Fmax.=1 kN，直径=8 mm，类型 0.5 从 10 N，类型 1 从 2 N 到 ISO 7500-1，厂商的试验证明书 M，DIN 55350-18(Zwick gross force Fmax=1.45 kN)(所有仪器来自 Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Germany)，试验机的型号是 BTC-FR 2.5 TH. D09，所述的力传感器的型号是 BTC-LC 0050N. P01，对心装置的型号是 BO 70000 S06。

图 1 表示片剂的断裂强度的测定，特别是在测定之前和期间为此所使用的片剂(4)的调节装置(6)。为此，该片剂(4)在施力装置(没有示出)的上压板(1)和下压板(3)之间，在由两部分组成的两个固定装置的帮助

下，其每个被固定到上压板或下压板上，在设定接受和将待测片剂对中所需的距离(5)之后（未示出）。为了设定该距离(5)，可以将由两部分组成的固定装置每个在它们所位于的压板上向外或向内水平移动。

在特定作用力下被认为耐破坏的片剂不仅包括没有被破坏的那些，还任选包括在作用力下产生塑性变形的片剂。

根据本发明获得的剂型的断裂强度使用相同的测定方法进行测定，其中还测试了除片剂以外的剂型。

本发明在下面将根据实施例进行解释。这些解释仅仅是示范性的，不对本发明的一般概念构成限制。

具体实施方式

实施例1

含有(1R,2R)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)苯酚的防滥用片剂的制备

将数量列于表 1 中的活性组分盐酸盐、聚环氧乙烷粉末和作为缓释基质材料的羟丙基甲基纤维素(Metholose 90 SH 100 000)在自由下落搅拌机(free-fall mixer)中混合。将压片工具，其由模具、直径为 13 mm 的上冲头和下冲头组成，在加热箱中加热至 90℃。通过该加热后的工具将各自 600 mg 份数的粉末混合物进行压模，其中压力至少保持 15 秒。

表 1

组分	每片	整批 (Complete batch)
活性组分 - HCl	200.0 mg	60.0 g
聚环氧乙烷, NF, MW 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	360.0 mg	138.0 g
羟丙基甲基纤维素 100 000 mPas (Metholose 90 SH 100 000)	40.0 mg	12.0 g
总重量	600.0 mg	210.0 g



该片剂的断裂强度使用上述方法进行测定。当施加 500 N 的力时，没有出现破坏。该片剂使用锤子不能被粉碎，也不能在研杵和研钵的帮助下被粉碎。

所制得的片剂的体外释放

从所制得的片剂中体外释放活性组分盐酸盐是在带冲钻(sinker)的桨式搅拌器中、根据欧洲药典（European Pharmacopeia）中所述的方法进行测定的。释放介质的温度是 37℃，搅拌器的转速是 75 min<sup>-1</sup>。所用的释放介质是 600 mL、pH 6.8 的肠液。在每种情况下，活性组分盐酸盐所释放到溶解介质中的数量在任一时刻时通过分光光度法进行测定。在每一时间点，所释放的数量相对于活性组分盐酸盐的总数量的百分比表示在表 2 中。

表 2

时间, min.	释放数量, wt. %
30	12
240	42
480	65
720	80
1080	94
1440	99

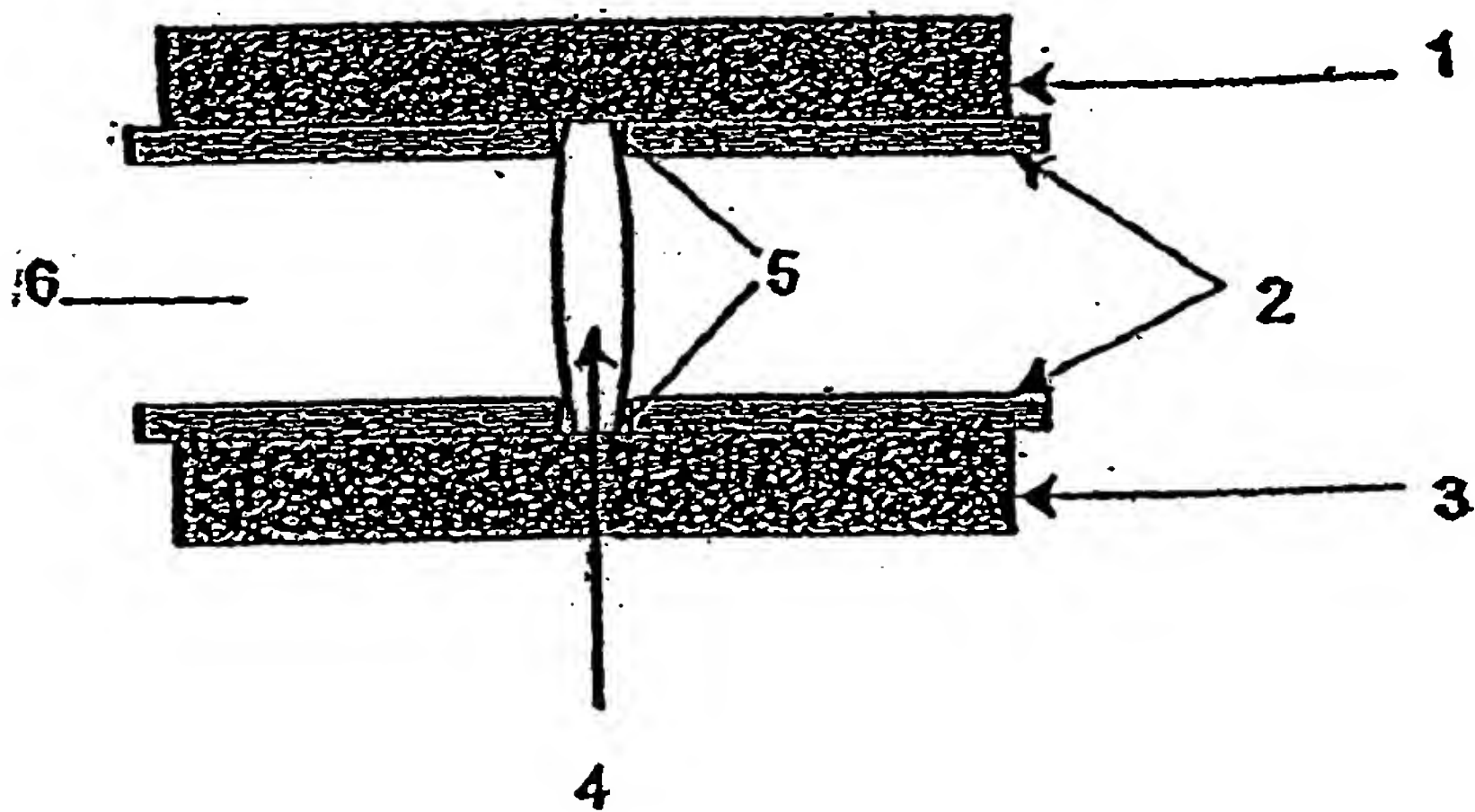


图 1

1.一种防滥用的口服剂型,其具有至少 500 N 的断裂强度,对每日给药一次的(1R,2R)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)苯酚进行控制释放,其特征在于,它包含所述的活性组分和/或至少一种其药学上可接受的盐或衍生物(A),至少一种合成的和/或天然的聚合物(C),任选至少一种缓释基质材料和/或任选至少一种缓释包衣,至少一种其它的生理学上可接受的辅助性物质(B),任选至少一种蜡(D),其中组分(C)或(D)在每种情况下表现出至少 500 N 的断裂强度。

2.权利要求 1 的剂型,其特征在于,作为盐的形式存在盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、糖精酸盐,来自下列物质的盐:甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸或天冬氨酸,以及所述的活性组分。

3.权利要求 1 或 2 的剂型,其特征在于,所述的活性组分的盐酸盐以盐的形式存在。

4.权利要求 1 的剂型,其特征在于,相应的酯、醚和/或相应的酰胺以活性组分的衍生物的形式存在。

5.权利要求 1-4 的剂型,其特征在于,存在所述的活性组分的相应的立体异构体。

6.权利要求 1-5 任一项的剂型,其特征在于,它是以片剂的形式存在的。

7.权利要求 1-5 任一项的剂型,其特征在于,它是以多颗粒的形式,优选以微片剂、微丸、颗粒、球形体、珠或小丸形式,任选模压成片剂或包装在胶囊中。

8.权利要求 1-7 任一项的剂型,其特征在于,所述的聚合物(C)是至少一种聚合物,其选自聚环氧烷,聚乙烯,聚丙烯,聚氯乙烯,聚碳酸酯,聚苯乙烯,聚(甲基)丙烯酸酯及其共聚物,以及所述聚合物种类或聚合物的至少两种代表性物质的混合物。

9.权利要求 8 的剂型,其特征在于,所述的聚环氧烷是聚环氧甲烷、聚环氧乙烷和/或聚环氧丙烷。

10.权利要求 1-9 任一项的剂型,其特征在于,高分子量的聚环氧乙烷作为所述的聚合物(C)存在。

11.权利要求 1-10 任一项的剂型,其特征在于,所述的聚合物(C)

是一种水溶性或水可膨胀的聚合物。

12.权利要求 1-11 任一项的剂型,其特征在於,所述的聚环氧乙烷(C)具有至少 50 万的分子量。

13.权利要求 12 的剂型,其特征在於,所述的聚环氧乙烷(C)的分子量是至少 1 百万。

14.权利要求 12 的剂型,其特征在於,所述的聚环氧乙烷(C)的分子量是 1-15 百万。

15.权利要求 1-13 任一项的剂型,其特征在於,相对于该剂型的总重量,所述的聚合物组分(C)以至少 20 wt.%,优选 35-99.9 wt.%,特别优选至少 50 wt.%,尤其特别优选至少 60 wt.%的数量使用。

16.权利要求 1-15 任一项的剂型,其特征在於,所述的蜡(D)是至少一种天然的、半合成的和/或合成蜡,其软化点至少 60℃。

17.权利要求 16 的剂型,其特征在於,所述的蜡(D)是加洛巴蜡或蜂蜡。

18.权利要求 1-17 任一项的剂型,其特征在於,所述的组分(们)(C)和任选(D)以这样的数量存在,以致于该剂型表现出至少 500 N 的断裂强度。

19.权利要求 1-18 任一项的剂型,其特征在於,所述的活性组分存在于缓释基质中。

20.权利要求 19 的剂型,其特征在於,组分(C)和/或组分(D)还用作缓释基质组分。

21.权利要求 1-20 任一项的剂型,其特征在於,至少一种辅助性物质(B)用作缓释基质材料。

22.权利要求 1-21 任一项的剂型,其特征在於,它包含一种包衣,优选一种缓释和/或掩味包衣。

23.权利要求 1-22 任一项的剂型,其特征在於,它包含至少一种下列防滥用组分(a)-(f)作为辅助性物质(B):

(a) 至少一种物质,其刺激鼻通道和/或咽通道,

(b) 至少一种增粘剂,其,在必需最小数量的含水液体的帮助下,优选作为从该剂型中获得的提取物,形成一种凝胶,当被加入到其他数量的含水液体中时,其优选在视觉上保持可区别的,

(c) 至少一种具有潜在滥用可能的活性组分的拮抗剂,



- (d) 至少一种催吐剂,
- (e) 至少一种染料作为嫌恶剂,
- (f) 至少一种苦味素。

24.权利要求 23 的剂型,其特征在于,所述的组分(a)的刺激剂引起烧灼、发痒、想打喷嚏、分泌物形成增加或这些刺激中至少两种的组合。

25.权利要求 23 或 24 的剂型,其特征在于,所述的组分(a)的刺激剂是基于至少一种辣物质药物的一种或多种组分。

26.权利要求 25 的剂型,其特征在于,所述的辣物质药物是至少一种药物,其选自大蒜(大蒜)、Asari 根茎附带草(细辛根和叶)、菖蒲根茎(菖蒲根)、辣椒果实(辣椒)、辣椒果实槭属(尖辣椒)、姜黄根茎(姜黄根)、爪哇姜黄根茎(爪哇姜黄根)、高良姜根茎(高良姜根)、肉豆蔻籽(肉豆蔻)、黑胡椒果实(胡椒)、白芥籽(白芥子)、黑芥籽(黑芥子)、莪术根茎(莪术根)和姜根茎(姜根),特别优选至少一种药物,其选自辣椒果实(辣椒)、辣椒果实槭属(尖辣椒)和黑胡椒果实(胡椒)。

27.权利要求 25 或 26 的剂型,其特征在于,所述的辣物质药物的组分以 o-甲氧基(甲基)苯酚化合物、酰胺化合物存在、芥子油或硫化物或源自于这样一种化合物。

28.权利要求 25-27 任一项的剂型,其特征在于,所述的辣物质药物的组分是至少一种组分,其选自肉豆蔻醚、榄香素、异丁子香酚、 $\beta$ -细辛醚、黄樟素、姜辣素、甜没药萜烯型倍半萜烯、辣椒碱,优选辣椒辣素、胡椒碱,优选反-胡椒碱、葡糖异硫氰酸盐,优选基于非挥发性的芥子油类,特别优选基于 p-羟基苜基芥子油、甲基巯基芥子油或甲磺酰基芥子油,以及来源于这些组分的化合物。

29.权利要求 23-28 任一项的剂型,其特征在于,所述的组分(b)是至少一种增粘剂,其选自包含具有 11 wt.%羧甲基纤维素钠的微晶纤维素(Avicel<sup>®</sup> RC 591),羧甲基纤维素钠(Blanose<sup>®</sup>, CMC-Na C300P<sup>®</sup>, Frimulsion BLC-5<sup>®</sup>, Tylose C300 P<sup>®</sup>),聚丙烯酸(Carbopol<sup>®</sup> 980 NF, Carbopol<sup>®</sup> 981),豆角粉(Cesagum<sup>®</sup> LA-200, Cesagum<sup>®</sup> LID/150, Cesagum<sup>®</sup> LN-1),来自柑橘类水果或苹果的果胶(Cesapectin<sup>®</sup> HM Medium Rapid Set),蜡质种玉米淀粉(C\*Gel 04201<sup>®</sup>),海藻酸钠

(Frimulsion ALG(E401)<sup>®</sup>), 瓜尔粉(Frimulsion BM<sup>®</sup>, Polygum 26/1 - 75<sup>®</sup>), iota - 卡拉胶(Frimulsion D021<sup>®</sup>), 梧桐胶, 洁冷胶(Kelcogel F<sup>®</sup>, Kelcogel LT100<sup>®</sup>), 半乳甘露聚糖(Meyprogat 150<sup>®</sup>), tara 石头粉(Polygum 43/1<sup>®</sup>), 丙二醇藻蛋白酸盐(Protanal - Ester SD - LB<sup>®</sup>), 苹果果胶、透明质酸钠, 西黄蓍胶, 他拉胶(Vidogum SP 200<sup>®</sup>), 发酵多糖 - welan 胶(K1A96)和黄原胶(Xantural 180<sup>®</sup>)。

30.权利要求 23 - 29 任一项的剂型, 其特征在于, 所述的组分(c)是至少一种阿片样物质拮抗剂。

31.权利要求 23 - 30 任一项的剂型, 其特征在于, 所述的组分(d)催吐剂是基于吐根(ipecac)的一种或多种组分, 优选是基于组分吐根碱, 和/或是阿朴吗啡。

32.权利要求 23 - 31 任一项的剂型, 其特征在于, 所述的组分(e)是至少一种生理学上可接受的染料。

33.权利要求 23 - 32 任一项的剂型, 其特征在于, 所述的组分(f)是至少一种苦味素, 其选自芳香族油类, 优选薄荷油、桉树油、苦杏仁油、薄荷醇及其混合物, 水果香味物质, 优选来自柠檬、橙子、酸橙、葡萄柚及其至少两种组分的混合物, 地那铵苯甲酸盐及其至少两种组分的混合物。

34.权利要求 23 - 33 任一项的剂型, 其特征在于, 所述的活性组分(A)在空间上与组分(c)和/或(d)和/或(f)分开, 优选不直接接触, 其中所述的活性组分或所述的活性组分(A)优选存在于至少一个子单元(X)中, 以及组分(c)和/或(d)和/或(f)存在于至少一个子单元(Y)中, 以及, 当所述的剂型被以合乎目的的方式给药时, 来自子单元(Y)的组分(c)和/或(d)和/或(f)在体内或服用时不起它们的作用。

35.一种用于制备权利要求 1 - 34 任一项的剂型的方法, 其特征在于,

(1) 将组分(A)、(C)、任选(B)和任选(D)以及任选缓释基质化合物混合, 其中所述的任选存在的组分(a) - (f), 如有必要, 在加入组分(C)和任选(D)的情况下单独混合,

(2) 将所得的一种或多种混合物, 任选在粒化之后, 通过施力制备成剂型, 并且在暴露于热源之前或同时, 接着任选提供一种缓释包衣。

36.权利要求 35 的方法, 其特征在于, 粒化通过熔融方法进行。

37.权利要求 35 的方法, 其特征在于, 粒化通过湿润粒化方法进行。

38.一种用于制备权利要求 1 - 34 任一项的剂型的方法, 其特征在于,

(1) 将含有组分(A)、(C)、任选(B)和任选(D)以及任选缓释基质化合物的混合物和任选存在的组分(a) - (f)任选作为分开的混合物通过施力制备成成型产品,

(2) 将所制得的成型产品任选进行单一化 ( vereinzelt ), 并任选在每种情况下按大小进行分级, 和

(3) 加热之后或加热期间直到至少组分(C)软化为止, 将成型产品暴露于力作用下, 直到成型产品表现出至少 500 N 的断裂硬度为止,

(4) 任选提供一种包衣, 优选缓释和/或掩味包衣, 并且将成型产品再次任选全部混合在一起。

39.剂型, 其可通过权利要求 35 - 38 的一项或多项的方法获得。